

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1918

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Marcelle WAHL

CRÉATININE ET CRÉATINE

Président : M. LE PROFESSEUR ROGER

PARIS

MASSON ET C^{ie}, ÉDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

1918

127

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1918

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Marcelle WAHL

CRÉATININE ET CRÉATINE



Président : M. LE PROFESSEUR ROGER

PARIS

MASSON ET C^{ie}, ÉDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

1918

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR ROGER

DOYEN DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

PROFESSEUR DE PATHOLOGIE EXPÉRIMENTALE ET COMPARÉE

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

A MON MAITRE

HENRI LABBÉ

PROFESSEUR AGRÉGÉ A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

(Laboratoire de la Clinique médicale de Laënnec)

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

MONSIEUR LE DOCTEUR HIRTZ.

MONSIEUR LE PROFESSEUR HARTMANN.

MONSIEUR LE DOCTEUR BÉCLÈRE.

MONSIEUR LE DOCTEUR RIST.

MONSIEUR LE DOCTEUR OMBREDANNE.

MONSIEUR LE PROFESSEUR LANDOUZY.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ JOUSSET.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LEREBoullet.

MONSIEUR LE DOCTEUR KUSS.

CRÉATININE ET CRÉATINE

PAR

MARCELLE WAHL

INTRODUCTION

La créatinine est un des constituants azotés de l'urine. Elle s'y trouve de façon constante, quelle que soit l'alimentation, tandis que la créatine ne se rencontre normalement que dans l'urine des individus soumis à un régime carné.

L'élimination de ces substances, chez les sujets normaux et chez les malades, a donné lieu à de nombreux travaux qui n'ont pas encore éclairé bien nettement le rôle que semblent jouer les corps créatiniques dans le métabolisme.

La méthode de dosage relativement récente de Folin a cependant rendu les recherches de cet ordre plus faciles et beaucoup plus précises. Les méthodes anciennes (procédés de Neubauer) sont sujettes à de telles causes d'erreur que nous laisserons de côté dans la bibliographie les résultats antérieurs à l'emploi du procédé de Folin.

Nous avons voulu tout d'abord préciser quelques points de détail de la technique de Folin et déterminer l'erreur pour cent de la méthode. Nous résumons ensuite les connaissances actuelles sur l'élimination normale et pathologique des corps créatiniques, en y ajoutant un assez grand nombre d'observations personnelles.

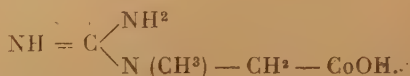
Nos recherches ont porté plus particulièrement sur les sujets atteints d'affections hépatiques et de cancers.

I

Constitution chimique de la créatine et de la créatinine.

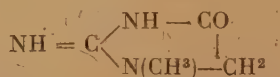
La créatine a été découverte en 1835 par Chevreul dans le bouillon de viande. Mais c'est à Liebig que l'on doit une première étude très approfondie des corps créatiniques.

La créatine est l'acide basique méthyleguanidine acétique ou glycoeyamine méthylée :



la glycoeyamine étant elle-même le produit de synthèse du glyocolle et de la cyanamide (cyanamide = urée — H^2O)

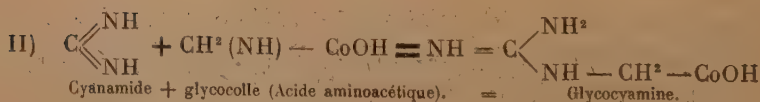
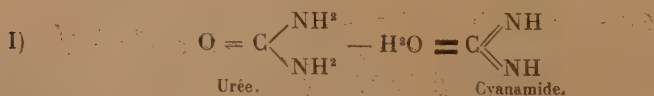
La créatinine est l'anhydride interne de la créatine :

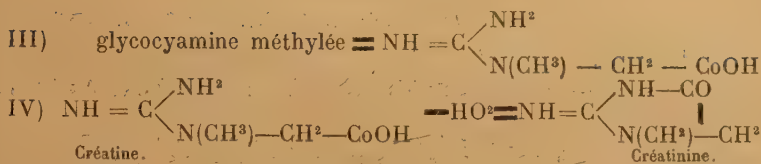


elle est plus fortement basique que la créatine.

Le tableau suivant résume les rapports chimiques de ces corps entre eux et avec la guanidine (dérivé de l'urée dans lequel O bivalent est remplacé par NH bivalent) et l'arginine ou acide guanidine valériannique aminé.

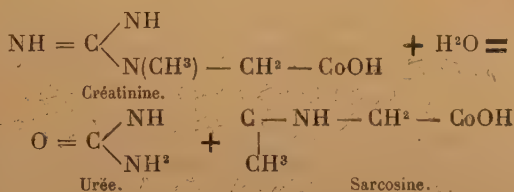
La connaissance de la constitution chimique de ces corps voisins est nécessaire pour comprendre certaines recherches faites en vue de découvrir les moyens de synthèse des corps créatiniques dans l'organisme.





La créatine, sous l'action des acides concentrés et à chaud, perd une molécule d'eau et donne la créatinine. Sur cette opération d'hydrolyse est basée la méthode de dosage de la créatine ; il suffit de déterminer le total des corps créatiniques après l'hydrolyse ; le résultat, diminué de la créatinine préformée, donne la créatine.

L'hydratation de la créatine la transforme en : urée + sarcosine (méthylglycocolle). Cette réaction a peut-être un rapport avec la destruction des corps créatiniques dans les tissus, destruction qui se produirait par suite d'un phénomène d'hydrolyse et non d'oxydation :



II

Méthodes de dosage. Technique.

Les méthodes anciennes de dosage, méthodes chimiques compliquées et sujettes à de fortes erreurs (procédé Salkowski, Neubauer), ont été complètement abandonnées depuis l'emploi de la méthode colorimétrique de Folin.

I. — DOSAGE DE LA CRÉATININE. MÉTHODE DE FOLIN.

La méthode de Folin repose sur la réaction de coloration que donne la créatinine avec l'acide picrique, en présence de soude (réaction de Jaffé). Cette coloration, qui croît d'abord progressivement, puis décroît d'intensité, est d'un rouge orangé plus ou moins vif suivant la proportion de créatinine.

Elle peut être aisément comparée à la teinte d'une solution de bichromate de potassium dans un colorimètre de Dubosc.

La technique de la méthode est la suivante :

On prépare :

1° Une solution saturée d'acide picrique, soit à 1^{gr},2 p. 100 (dissoudre au bain-marie) ;

2° Une solution de soude à 10 p. 100 ;

3° Une solution demi-normale de bichromate de potassium (soit 147 grammes de bichromate de potassium dissous dans 1 litre d'eau distillée).

On remplit à moitié une des cuves du colorimètre avec la solution de bichromate et on fait fonctionner la vis correspondante de façon que l'épaisseur soit maintenue fixe à la graduation 8 millimètres.

D'autre part, on met dans un ballon jaugé de 500 centimètres cubes :

10 centimètres cubes d'urine, mesurés à la pipette.

15 — — — de la solution picrique.

10 — — — de la solution de soude.

Le tout est agité, puis laissé au repos cinq à dix minutes, pendant lesquelles la coloration monte progressivement. On complète à 500 centimètres cubes avec de l'eau. La solution étant homogénéisée par agitation, on en remplit à moitié la deuxième cuve du colorimètre. Celle-ci est élevée à l'aide de la vis correspondante jusqu'à obtention de l'égalité des teintes. La graduation de ce côté est alors notée. Une moyenne est prise après plusieurs lectures.

Une solution de créatinine à 1 p. 1 000 donne au colorimètre la teinte identique à celle de la solution étalon (solution de bichromate de potassium $\frac{N}{2}$) mesurée par le même chiffre de graduation 8,1.

Une solution de créatinine deux fois plus concentrée donne une teinte deux fois plus forte ; il faudra donc que l'épaisseur du liquide soit deux fois moindre dans la deuxième cuve pour obtenir l'égalité des teintes et on aura de ce côté la graduation 4. En divisant 8,1 par le chiffre qu'indique la graduation (du côté de la solution à déterminer) au moment de

l'égalité des teintes, on aura, exprimée en grammes, la quantité de créatinine par litre du liquide examiné.

Afin de contrôler l'égalité d'éclairement des deux champs, Folin¹ recommande de commencer par remplir les deux cuves avec la solution de bichromate de potassium en s'assurant que, l'une étant réglée à 8 millimètres, l'autre ne s'en écarte pas plus de 0^{mm},4.

II. — CONTROLE DE LA MÉTHODE.

Nous avons cherché à déterminer de façon précise dans quelle mesure la coloration augmente puis diminue d'intensité suivant le temps de contact des solutions, avant et après la dilution à 500.

a. *Temps de contact avant dilution.* — Mellanby indique seulement que le contact des solutions, avant dilution, peut varier entre 3 à 9 minutes, mais il donne le résultat d'une seule expérience.

Plusieurs déterminations nous ont permis de conclure que le temps de contact nécessaire pour obtenir une coloration maximum varie entre 5 et 15 minutes. A partir de 30 minutes de contact, la coloration décroît nettement d'intensité. *De 5 à 15 minutes, les variations sont négligeables, car elles sont de l'ordre de grandeur des variations d'appréciation, c'est-à-dire de l'erreur pour 100 calculée plus loin.*

TABLEAU I.

Temps de contact des solutions avant dilution.

NUMÉROS.	5 MINUTES.	10 MINUTES.	15 MINUTES.	30 MINUTES.
1.....	8,5	8,5	8,5	8,9
2.....	6,7	6,4	6,3	6,4
3.....	8,6	8,9	8,3	
4.....	11,5	11,3	11,7	11,8
5.....	5,5	5,5	5,7	5,9
6 (urines ictériques).....	10,9	10,9	9,6	
7.....	8,6	8,5	8,3	

Ces chiffres indiquent la graduation colorimétrique.

1. Folin a indiqué récemment un procédé de dosage qui serait plus précis, mais applicable seulement à des urines très diluées, et dans lequel l'étalon journellement préparé est une solution de créatinine (à 1 p. 1000), acide picrique et soude. Cette méthode a surtout été utilisée pour le dosage de la créatinine dans le sang (voir plus loin).

Pratiquement, nous laissons donc les solutions en contact pendant 10 minutes avant de diluer.

Il est à remarquer que dans les deux derniers cas de notre tableau (urines ictériques), la présence de pigments biliaires semble amener un léger retard dans l'obtention du maximum de coloration. Nous conseillons donc de prolonger le contact durant 45 minutes dans ce cas particulier.

Cette constatation est à rapprocher du retard dans l'obtention de l'intensité maximum lorsqu'on opère sur des urines contenant des substances qui donnent par elles-mêmes une coloration avec les réactifs employés (voir corps acétoniques).

b. *Temps de contact après dilution.* — Un second point à contrôler (déjà étudié par Binet, Deffins, Rathery) était celui de la persistance de coloration une fois les solutions en contact amenées à une dilution de 500 centimètres cubes.

Nous avons fait l'examen colorimétrique immédiatement après la dilution, puis ensuite de deux en deux minutes. La lecture est sensiblement la même si on n'attend pas plus de 10 minutes en moyenne. Au bout d'un quart d'heure (comme l'indiquent les chiffres ci-dessous), il y a nettement un affaiblissement dans la coloration.

TABLEAU II.

Temps de contact après dilution.

	1	2
Examiné de suite après dilution.....	4,7	8,1
Au bout de 3 minutes	4,7	8,1
— 5 —	4,7	8
— 10 —	4,9	8,2
— 15 —	5	8,2
— 30 —	5,2	8,5
— 45 —	5,4	8,5

c. *Fermentation des urines.* — La fermentation des urines, en produisant l'alcalinité du milieu, peut amener une transformation de créatinine en créatine. Les urines examinées ont

été recueillies dans des bocaux décapés à l'aide d'un acide minéral, rincés à l'eau bouillie, et contenant une petite quantité de xylol employé comme antifermentescible isolant.

Pour nous assurer que la fermentation était ainsi réduite à un minimum négligeable, nous avons effectué quelques dosages sur l'urine, le jour même où elle était recueillie et 24 heures plus tard. Les résultats ont été identiques.

d. *Certaines substances contenues normalement ou anormalement dans l'urine semblent influencer la coloration en retardant le plus souvent l'obtention de l'intensité maximum.*

Mellanby a montré que l'urée, les chlorures de calcium et de sodium, le phosphate acide de soude ne modifient pas pratiquement la coloration si on les mélange à des solutions pures de créatinine.

Il ajoute à cette liste le glucose, mais nous allons voir que, contrairement à ces constatations, le glucose modifie la coloration dans certaines conditions.

DOSAGE DE LA CRÉATININE EN PRÉSENCE DE GLUCOSE. — Les modifications dans l'intensité de coloration par présence de glucose dans l'urine ont été signalées par Kauffmann, Rose, Morris, Greenwald, Binet, Deffins, Rathery.

Nous avons constaté que :

Chez des diabétiques dont l'urine contenait 50 grammes de sucre par litre (avec ou sans acidose) l'intensité de coloration (avant dilution), au lieu d'atteindre son maximum en 10 ou 15 minutes, va en augmentant régulièrement pendant 6 à 7 heures, puis elle diminue. Cette progression d'intensité est très accentuée, comme l'indiquent les chiffres suivants.

Les mêmes constatations ont été faites :

1° Sur des urines normales additionnées d'une quantité connue de glucose ;

2° Sur des solutions pures de créatinine additionnées de glucose.

TABLEAU III.

Dosage de la créatinine en présence de glucose.

	5 MINUTES.	15 MINUTES.	30 MINUTES.	1 HEURE.	2 HEURES.	4 HEURES.	7 HEURES.	9 HEURES.
Urines de diabétique (50 gr. de sucre par litre).	32	31,5	26,7	23,5	21,3	14,9	123	13
Urines de diabétique (60 gr. de sucre par litre).	13,4	12,8	10,8	10,3	9,8		7	
Urines normales + 50 gr. glucose par litre.	12,4	12	10,9	9,4	8			
	14,6		13,6	11,6				
Solution pure de créatinine dans eau + 50 gr. glucose p. 1 000.	13,6	13,6		10,5				

Pratiquement le seul point important était de savoir si les urines glucosiques donnent au bout de 10 minutes de contact une coloration d'intensité différente de celle que donneraient les mêmes urines privées de glucose.

Nous avons donc fait quelques déterminations sur des urines normales et sur ces mêmes urines additionnées de glucose; et nous avons pu observer, qu'après un temps de contact de 15 minutes, les lectures colorimétriques étaient sensiblement les mêmes que l'urine soit privée de glucose ou qu'elle en contienne 20 grammes p. 1 000 ou 50 grammes p. 1 000. Si le contact des solutions n'est pas prolongé un temps suffisant, on voit que les urines glucosiques donnent au colorimètre un chiffre de graduation légèrement inférieur à celui des urines normales. Tandis qu'un contact prolongé au delà de 15 minutes donne à la lecture un chiffre plus élevé pour les urines chargées de sucre.

TABLEAU IV.

Temps de contact des solutions en présence de glucose (urines glucosiques).

CONTACT.	URINE NORMALE.	URINE + GLUCOSE 20 p. 1000.	URINE + GLUCOSE 50 p. 1000.
5 minutes.....	12,3	13,6	13,8
10 —	11,9	12,2	12,3
15 —	11,8	12	11,9
30 —	12,3	10,6	9,8

DOSAGE DE LA CRÉATINE EN PRÉSENCE DES CORPS ACÉTONIQUES. — L'acétone donne la réaction de Jaffé, mais avec beaucoup moins d'intensité que la créatinine. Il semblerait donc que la présence de ce corps en quantité anormale dans l'urine doive intensifier la coloration utilisée pour le dosage de la créatinine.

Quelques auteurs ont signalé une augmentation passagère de la coloration par suite de la présence d'acétone et aussi d'acide diacétique dans l'urine (Van Hoogenhuyze et Verploegh Krause).

Binet, Deffins, Rathery Graham et Poulton, Rose trouvent, au contraire, une diminution dans l'intensité de coloration quand il y a dans l'urine de l'acide diacétique et des proportions anormales d'acétone.

Nous avons repris la question en effectuant une série de dosages comparatifs sur une urine normale, et sur cette même urine additionnée d'éther diacétique dans la proportion de 1 à 2 p. 1 000 ou d'acétone dans la même proportion.

Les résultats suivants montrent que l'intensité de la coloration est légèrement diminuée du fait de la présence de l'un de ces deux corps en quantité appréciable. Pratiquement, cette modification peut être négligée, à condition que le contact des solutions avant dilution ne soit pas prolongé au delà de 10 minutes.

En effet, l'affaiblissement progressif de la coloration est beaucoup plus rapide et plus sensible dans les urines chargées de corps acétoniques.

TABLEAU V.

Dosage de la créatinine en présence des corps acétoniques.

TEMPS DE CONTACT avant dilution.	URINE NORMALE.	MÊME URINE + ÉTHER DIACÉTIQUE (1 p. 1000).	MÊME URINE + ACÉTONE (1 p. 1000).
10 minutes.....	10,5	10,9	10,6
30 —	10,8	11,3	11,4
	Urine normale.	Même urine + éther diacétique (2 p. 1 000).	Même urine + acétone (2 p. 1 000).
10 —	12,3	12,8	12,7
30 —	12,9	16	15,8

Conclusions. — 1^o L'emploi de la méthode de Folin pour le dosage de la créatinine nécessite :

Un temps de contact des solutions, avant dilution, qui doit être de 10 minutes.

Un temps de contact après dilution à 500 qui ne doit pas dépasser un quart d'heure : l'examen doit donc être fait au colorimètre dans le quart d'heure qui suit le moment de la dilution.

2^o Les urines étant recueillies proprement dans un bocal contenant du xylol, la fermentation est négligeable et ne peut provoquer de transformation de créatinine en créatine.

3^o En présence de glucose, l'intensité de la coloration (réaction de Jaffé), au lieu d'atteindre son maximum au bout de 10 à 15 minutes, progresse régulièrement durant 6 à 7 heures. Pratiquement, des urines normales ou additionnées de glucose donnent la même lecture colorimétrique, si le contact des solutions avant dilution est de 15 minutes. *On laissera donc les solutions en contact pendant 15 minutes lorsqu'on aura à effectuer des dosages de créatinine dans des urines chargées de glucose.*

4^o En présence de *corps acétoniques*, on constate un affaiblissement dans l'intensité de la coloration. Cet *affaiblissement est négligeable* pratiquement à condition de ne pas prolonger le temps de contact des solutions au delà de 10 minutes.

III. — DOSAGE DE LA CRÉATINE. MÉTHODE DE FOLIN.

Le principe de la méthode est le suivant : on transforme par hydrolyse la créatine en créatinine, et on dose colorimétriquement la créatinine totale ainsi obtenue ; on a fait d'autre part un dosage de créatinine préformée. La différence entre les deux résultats donne la quantité de créatine par litre d'urine.

Technique. — 10 centimètres cubes d'urine, mesurés à la pipette, sont mis dans un ballon avec 5 centimètres cubes d'HCl normal. Le ballon reste au bain-marie bouillant pendant 3 heures, la température à l'intérieur du ballon devant atteindre environ 90°. Au bout de ce temps, l'hydrolyse est

complète et toute la créatine est transformée en créatinine. On neutralise avec une solution de soude normale et on procède au dosage de la créatinine comme il a été indiqué plus haut. La différence entre le résultat obtenu et celui du dosage de la créatinine préformée donne la quantité de créatine.

Nous avons recherché si la concentration de l'urine provoquée par le séjour prolongé au bain-marie pouvait modifier les résultats obtenus, par intervention de la coloration brune qui apparaît alors. A cet effet, nous avons fait fabriquer de petits ballons à long col rendant insensible la perte en eau. Les résultats obtenus en conduisant simultanément l'hydrolyse dans des ballons ordinaires et dans des ballons à long col sont les mêmes. *La concentration du liquide pendant l'opération ne constitue donc pas une cause d'erreur.*

Dosage de la créatine. Modification de Benedict et Myers. — L'hydrolyse de la créatine au bain-marie est une opération longue qui peut être avantageusement remplacée par le séjour à l'autoclave. Cette méthode est celle de Benedict et Myers : une solution pure de créatine est complètement transformée en créatinine au bout d'un quart d'heure dans l'autoclave à 117°. Nous avons réalisé une série d'hydrolyses simultanément au bain-marie et à l'autoclave. Les résultats obtenus ont été sensiblement les mêmes, avec cependant, dans plusieurs cas, un chiffre légèrement plus fort pour le dosage conduit à l'autoclave. Ce qui serait en faveur d'une transformation plus complète de créatine en créatinine par ce procédé.

Conclusions. — 1° La concentration qui se produit pendant l'hydrolyse de la créatine (transformation de la créatine en créatinine) n'altère en rien les résultats du dosage.

2° La méthode d'hydrolyse par séjour à l'autoclave (méthode de Benedict et Myers) un quart d'heure à 117° donne des résultats comparables à ceux qu'on obtient par l'hydrolyse au bain-marie. Elle est à employer de préférence à la seconde, vu sa rapidité.

DOSAGE DES CORPS CRÉATINIQUES DANS LE SANG. — I. *Dosage de la créatinine.* — La quantité de créatinine contenue dans le sang oscille normalement entre 1 à 2 centi-

grammes par litre. On utilise comme étalon, pour le dosage, une solution connue de créatinine, acide picrique et soude.

La technique est la suivante, d'après Folin : 10 centimètres cubes de sang sont mesurés dans un ballon de 50 centimètres cubes. Le volume est complété à l'aide d'une solution saturée d'acide picrique. Après agitation, on ajoute 1 gramme d'acide picrique sec et on secoue pendant 5 minutes. Le tout est centrifugé puis filtré et on utilise le filtrat.

L'étalon est préparé avec une solution contenant 1 milligramme de créatinine. On complète le volume dans un ballon de 50 centimètres cubes avec la solution saturée d'acide picrique.

5 centimètres cubes de solution de soude à 10 p. 100 sont ajoutés à un même volume d'une part du filtrat, d'autre part du liquide étalon. Après 10 minutes de contact, lecture est faite à l'aide du colorimètre en mettant la cuve qui contient l'étalon à la graduation 20 millimètres.

Le chiffre de graduation de l'étalon divisé par celui qui correspond au liquide à doser (au moment de l'égalité des teintes) donne en centigrammes la quantité de créatinine par litre de sang.

II. *Dosage de la créatinine totale (dosage de la créatine).* — On verse dans un ballon 10 centimètres cubes du filtrat obtenu en vue du dosage de la créatinine. Le ballon est maintenu 20 minutes à l'autoclave à 120°. On transvase dans un récipient de 25 centimètres cubes et on complète le volume avec la solution d'acide picrique et 1^{cc},25 de solution de soude.

D'autre part, on a préparé deux solutions étalons (la quantité de créatine du sang étant assez variable). L'une contient 0^{gr},005 de créatine pour 100 de solution picrique, l'autre 0^{gr},002. A 20 centimètres cubes de chaque solution on ajoute 1 centimètre cube de solution de soude.

L'étalon est fixé à la graduation 10 millimètres. Le chiffre de graduation de l'étalon est divisé par celui qui correspond au liquide à doser. On multiplie le résultat par les deux coefficients : 125 et 0,5, 1 ou 2 suivant l'étalon employé. On obtient

ainsi en centigrammes la quantité de créatinine totale par litre de sang. On en déduit la quantité de créatine.

Les méthodes de dosage dans le sang paraissent malheureusement très peu sûres : la solution picrique étant employée en fortes proportions, la couleur du picrate intervient pour une large part dans les comparaisons colorimétriques et vient fausser les résultats (Mac Crudden et Sargent, Folin et Doisy).

IV. — CALCUL DE L'ERREUR DANS LE PROCÉDÉ CLASSIQUE COURANT.

Afin de contrôler la valeur absolue de la méthode, nous avons fait à plusieurs reprises sur une même urine deux dosages dans des conditions identiques. La moyenne des différences entre deux résultats nous a permis de calculer l'erreur pour 100.

Cette évaluation n'a d'ailleurs pas une grande importance pratique, car l'intérêt des dosages en série réside dans les valeurs relatives des résultats et non dans les valeurs absolues qui ne sont jamais atteintes, vu les nombreuses causes d'erreur auxquelles toute détermination d'ordre biologique est sujette.

Pour la créatinine l'erreur nous a paru osciller entre un demi et 1 p. 100, à condition toutefois que les lectures soient faites par le même observateur.

L'erreur est naturellement plus considérable pour la détermination de la *créatine*, la méthode comprenant deux dosages colorimétriques.

Elle reste cependant *inférieure à 2 p. 100*.

III

Élimination des corps créatiniques chez les sujets normaux.

Nous avons vu que la créatinine se trouve de façon constante dans l'urine, tandis que la créatine n'existe normalement que dans l'urine des individus soumis à un régime carné.

L'ingestion de viande, en faisant apparaître une élimination de créatine, détermine d'autre part une augmentation de la créatinine éliminée. Aussi est-il nettement établi que la créatinine éliminée a deux origines :

1^o *Une origine exogène*, c'est-à-dire en rapport direct avec l'alimentation, les produits de désintégration des aliments contenant de la créatine fournissant directement, par suite de cette désintégration, de la créatine et de la créatinine ;

2^o *Une origine endogène* : lorsque l'alimentation ne contient pas de créatine, les urines renferment cependant de façon constante une quantité importante de créatinine.

Cette créatinine ne peut provenir que d'une désintégration des tissus, elle est d'origine endogène.

Folin a établi que *l'élimination de créatinine d'origine endogène est constante pour un même individu*. Elle est indépendante de la quantité d'azote total, du volume de l'urine et des substances protéiques ingérées.

La constance de cette élimination (Van Hoogenhuyze et Verploegh Klerker, Shaffer, Closson) indiquerait pour chaque individu un métabolisme particulier des protéines (nous reviendrons plus loin sur ce point).

La quantité de créatinine éliminée chez des sujets normaux soumis au régime lacto-végétarien varie entre 17 et 20 milligrammes par kilogramme d'individu (Closson, Shaffer). Elle est en moyenne de 1 gramme à 1^{gr},25 chez un sujet de 60 kilogrammes. Il y a donc un rapport entre la créatinine éliminée et le poids du corps (Folin, Shaffer).

Chez la femme, l'élimination moyenne de créatinine est un peu moindre que chez l'homme : 13 milligrammes par kilogramme, soit, pour une femme de 60 kilogrammes, 0^{gr},78 par 24 heures (Benedict et Myers).

Chez le nourrisson, l'élimination serait d'environ 2 milligrammes par kilogramme. Pendant la deuxième enfance, elle évolue entre 6 et 10 milligrammes (Amberg et Morrill, Van Hoogenhuyze et Verploegh, Funaro, Sedgwick).

Variations de l'élimination suivant l'alimentation. — Plus un régime est riche en protéiques et spécialement en viande, plus il semble y avoir de créatinine éliminée.

On a étudié le rapport entre l'ingestion de corps créatiniques en nature et l'élimination de ces corps : les opinions sont très partagées quant à l'existence de ce rapport.

Lorsqu'on fait ingérer de la créatine, il y a, en plus de l'élimination de créatine, augmentation de la créatinine éliminée. Mais on ne retrouve ainsi qu'une partie minime de la créatine ingérée (Van Hoogenhuyze et Verploegh, Myers et Fine, Folin et Denis, Rose et Dimmit). Le reste serait mis en réserve dans le muscle (Myers et Fine, Folin et Denis).

Pour quelques auteurs, l'ingestion de créatine n'augmenterait pas l'élimination de la créatinine (Czernecki, Achelis, Klercker, Wolff et Shaffer).

L'ingestion de créatinine provoquerait une augmentation presque correspondante de la créatinine éliminée; mais elle n'est jamais suivie d'une élimination de créatine (Scaffidi, Rosé et Dimmit).

A cette question se rapportent les modifications importantes dans l'élimination des corps créatiniques durant l' inanition. Nous les exposons dans le chapitre des cas pathologiques.

CHAPITRE IV

Élimination des corps créatiniques dans les cas pathologiques.

Les maladies les plus diverses donnent lieu à des modifications dans l'élimination de la créatine et de la créatinine. Mais l'interprétation de ces modifications est rendue difficile dans un grand nombre de cas par suite de l'intervention de deux facteurs, dont l'un surtout manque rarement. Ces deux facteurs, qui ont une influence certaine sur l'élimination des corps créatiniques, sont : la fièvre et l' inanition. Aussi commencerons-nous par étudier de quelle façon agissent ces états pathologiques.

Influence de l' inanition. — Créatinurie et acidosurie. — La créatine apparaît en quantité notable dans l'urine des inanitiés (Cathcart, Benedict et Diefendorf, Dorner, Underhill et Kleiner, Richards et Wallace, Howe et Hawke, Scaffidi). On

constate de plus une diminution progressive dans l'élimination de créatinine (Van Hoogenhuyze et Verploegh).

Chez le lapin, l'élimination de créatine commence au deuxième jour de jeûne, et elle va en augmentant progressivement jusqu'à la mort (Mendel et Rose). Il n'y a pas d'augmentation de l'azote créatinique total (la créatininurie diminuant). Mais on note un accroissement dans l'élimination d'azote total et une diminution de l'azote ammoniacal.

L'état de jeûne s'accompagnant d'acidose et la créatinurie coexistant avec l'acidose dans un certain nombre d'états pathologiques (fièvre, processus néoplasiques), on a cherché à établir une relation entre ces deux ordres de faits (Underhill).

L'influence du régime hydrocarboné sur l'élimination des individus en état de jeûne est en faveur d'un rapport entre les deux processus : acidosurie, créatinurie¹. On sait que l'ingestion d'hydrates de carbone fait disparaître le plus souvent les manifestations d'acidose ; de même, l'administration d'hydrates de carbone réduit rapidement à 0 l'élimination de créatine des inanitiés (Catheart, Underhill et Rand, Mendel et Rose).

L'administration de protéines (ou de protéines et de graisses) ne réduit pas, chez le lapin, la quantité de créatine éliminée dans ces mêmes conditions (Mendel et Rose). Mais chez l'homme suffisamment inanitié (3 jours de jeûne) il y a disparition de la créatinurie par absorption de protéines. Les substances protéiques agiraient ici sur le métabolisme créatinique par l'intermédiaire de la production de glucose (Rose).

Ces derniers résultats ne s'opposent donc pas à l'existence d'un rapport étroit entre l'élimination de créatine et la non utilisation des hydrates de carbone.

Les expériences de phloridzination chez des chiens à jeun viennent encore confirmer ce rapport. On sait que l'introduction de phloridzine dans l'organisme détermine la non utilisation des hydrates de carbone. Les animaux ainsi traités ont

1. Pour CATHEART et TAYLOR, les deux processus sont totalement distincts. — Pour WOLF et OSTERBERG et WOLF et LAMBERT, la créatinurie serait indépendante du métabolisme hydrocarboné.

présenté une élimination importante de créatine (Krause, Cramer, Cathcart et Taylor, Wolf, Benedict et Osterberg).

L'élimination de créatine chez les animaux phloridzinés est à rapprocher des observations de diabète, au cours duquel on trouverait fréquemment une importante quantité de créatine dans les urines.

Le manque d'aliments hydrocarbonés paraît être à l'origine de la créatinurie comme de l'acidose. En réalité, un régime peut être riche en hydrates de carbone et provoquer la créatinurie : chez le porc (Mac Collum et Steenbock) l'ingestion de céréales est accompagnée d'une élimination de créatine. Chez le lapin (Underhill), mêmes résultats, mais la créatinurie disparaît si l'on ajoute des carottes à l'alimentation.

Ces variations seraient liées avant tout à la *réaction de l'urine* : la créatine apparaît quand l'urine devient acide, au cours d'une alimentation riche en céréales. L'adjonction de carottes fait disparaître la créatine et ramène une réaction alcaline de l'urine ; si, au cours d'un régime mixte, on fait absorber au lapin une solution chlorhydrique, les urines deviennent acides et la créatinurie apparaît (Underhill). Enfin l'administration d'alcalins chez un inanitié diminue fortement la créatinurie dans les premiers temps du jeûne ; l'action est beaucoup moins nette par la suite (Underhill).

Des faits tendraient à prouver que la créatinurie se rattache à un processus d'intoxication acide. Cependant, Underhill a montré avec Baumann qu'il peut y avoir simultanément créatinurie et alcalinité des urines, dans l'empoisonnement par l'hydrazine (Underhill et Baumann). Ces auteurs ont encore constaté que l'administration de bicarbonate de soude ne modifie nullement la créatinurie qui apparaît au cours de la glycosurie phloridzinique.

La créatinurie existe donc en dehors de l'intoxication acide, mais elle est presque toujours constatée quand il y a de l'acidose. En d'autres termes, il peut y avoir créatinurie sans acidose, mais il semble que l'acidose s'accompagne constamment de créatinurie.

En résumé, l'inanition provoque une élimination de créatine, une diminution dans l'élimination de créatinine.

Un rapport assez étroit paraît exister entre la créatinurie et l'acidose. Ces deux processus se manifestent simultanément au cours de plusieurs états pathologiques, en particulier pendant l'inanition. Tous deux disparaissent sous l'influence d'un régime hydrocarboné. *La créatinurie semble plus directement liée à l'état d'intoxication acide qu'à la non utilisation des hydrates de carbone :* il peut y avoir en effet créatinurie au cours d'une alimentation hydrocarbonée, quand celle-ci provoque une réaction anormalement acide de l'urine (ingestion de céréales chez le porc).

L'administration d'alcalins fait disparaître cette créatinurie.

Dans certains cas, on constate cependant une créatinurie coexistant avec des urines alcalines (empoisonnement par l'hydrazine).

On peut donc conclure que *le processus d'acidose s'accompagne de créatinurie, tandis que la créatinurie peut exister en dehors de tout état d'acidose.*

INFLUENCE DE LA FIÈVRE. — Dans la fièvre, il y a une élimination de créatine et une augmentation dans la quantité de créatinine éliminée (Leathes, Shafer, Klercker). Cette augmentation n'apparaît qu'au bout de quelques jours et elle ne persiste pas si la fièvre dure longtemps (Skutetzski).

L'élimination maxima de créatinine coïnciderait avec le maximum de température (Van Hoogenhuyze et Verploegh).

Pendant la convalescence des fièvres aiguës, il y a une diminution dans l'élimination de créatinine.

Myers et Volovic ont repris la question en l'étudiant expérimentalement chez des cobayes rendus fébriles les uns par inoculation microbienne, les autres par séjour à l'étuve. Dans les deux cas intervient d'ailleurs le facteur inanition, tout au moins inanition relative.

Ils ont constaté : une augmentation d'élimination de la créatinine dès que la température s'élève ; une diminution de cette élimination dès que la température s'abaisse.

Quant à la créatine, elle n'apparaît dans l'urine que chez les cobayes inoculés, donc atteints d'une fièvre toxique :

l'élévation thermique produite par un séjour à l'étuve ne s'accompagne jamais d'une élimination de créatine.

L'azote total est augmenté dans les deux cas, mais davantage au cours de la fièvre toxique.

Contrairement à ce que l'on observe dans l'inanition, au cours de la fièvre une augmentation dans l'élimination de créatinine accompagne l'élimination de créatine.

V

Élimination des corps créatiniques au cours d'affections diverses.

1^o Les *maladies aiguës fébriles* déterminent dans l'élimination les modifications que nous avons signalées comme apparaissant sous l'influence de la fièvre :

Augmentation de la créatinine et apparition de créatine.

Chez les convalescents de ces maladies, l'élimination de créatine diminue et devient inférieure à la normale (Shaffer, Leathes, Lambert et Wolf).

Dans la *pneumonie*, l'élimination de créatinine est d'autant plus importante que l'état est plus grave (Wolf et Lambert) et l'administration d'un régime hydrocarboné approprié diminue certainement chez les fébriles de cette catégorie la grande perte en azote protéinique et spécialement en créatinine.

2^o Les *affections du système nerveux* semblent modifier l'élimination des corps créatiniques, mais l'état mental seul n'influencerait pas cette élimination (Folin, Skutetzski).

On a signalé l'augmentation de créatininurie, avec créatinurie, dans l'épilepsie (Van Hoogenhuyze et von Döschte, Skutetzski) ; sans créatinurie, dans la poliomyélite antérieure aiguë, les dystrophies musculaires (Levene et Kristeller), le *tabes*, la *paralysie agitante* (Koch).

L'élimination de créatinine serait, au contraire, abaissée en cas de myasthénie, amyotonie congénitale, dystrophies musculaires (Spriggs).

Benedict et Myers ont trouvé dans un certain nombre de

maladies nerveuses des plus diverses une élimination de créatine variant de 0^{gr},06 à 0^{gr},30 avec augmentation au cours des périodes d'agitation. Mais ceci sous réserve que la plupart des sujets étudiés se trouvent dans de mauvaises conditions de nutrition.

3^o *Affections diverses.* — Pendant les crises de la *maladie de Basedow*, il se produit de notables éliminations de créatine avec diminution de la créatinine (Shaffer, Skutetzski, Forshbach).

Chez les *tuberculeux cavitaires*, l'élimination de créatinine est faible (relativement à la fièvre, et à l'alimentation qui est en général fortement carnée). Elle diminue à mesure que la maladie progresse. Le rapport $\frac{\text{Az créatinique}}{\text{Az total}}$ reste toujours sensiblement normal (G. Vitry).

Dans les *leucémies* et dans les *anémies pernicieuses*, Forshbach n'a trouvé aucune modification.

Après l'accouchement, il est intéressant de noter une forte élimination de créatine (jusqu'à 1^{gr},50 en 24 heures) correspondant à la période d'involution utérine (Shaffer). Ces faits sont importants au point de vue de la question d'origine de la créatine éliminée (voir métabolisme).

4^o Dans le diabète, l'augmentation de la créatinine éliminée avait été mise sur le compte de l'alimentation carnée par les anciens auteurs (Bouchardat, Senator, Naussyn, Noorden). Nous ne tiendrons pas compte des observations faites sur des sujets diabétiques au régime mixte (Dreilholz, Max Burger et Machwitz).

L'élimination de créatine dans le diabète a été signalée par Myers, Krause et Cramer, Taylor, Shaffer, Skutetzski, Max Burger et Machwitz). La plupart constatent de plus une augmentation dans l'élimination de créatinine.

La question a été étudiée récemment par Binet, Deffins et Rathery. Nous la résumons d'après eux :

Les diabètes consomptifs (sujets au régime lacto-végétarien) s'accompagnent toujours d'une forte proportion de créatine (2 à 4 grammes) qui coïncide avec une glycosurie marquée, de l'acidose, et un état général grave. La créatinine est un peu augmentée, parfois diminuée.

Dans les diabètes simples, la créatine manque le plus souvent ; la créatinine est éliminée en quantités normales.

La créatinurie serait donc ici, d'après ces auteurs, un bon signe diagnostique et pronostique.

* *

Nos observations ont porté, pour la plupart; sur un certain nombre de cas de cirrhoses, d'ictères catarrhaux et de cancers.

Élimination des corps créatiniques dans les cirrhoses. —

La diminution de la créatinine et l'apparition de créatine dans les urines des cirrhotiques ont été signalées par Mellanby et par Lefman (qui a constaté de plus une augmentation de créatinine durant la période prémonitoire).

Nous avons effectué des dosages de créatinine et de créatine dans les urines de 12 cirrhotiques, la plupart assez nettement alcooliques comme l'indiquent les observations. Tous nos malades étaient maintenus à un régime lacto-végétarien strict. Les urines ont toujours été examinées au point de vue de l'albumine et du sucre. Les quantités de corps créatiniques ont été exprimées comme il suit : créatinine totale, créatinine, créatine (la créatinine totale étant, exprimée en créatinine, la somme des deux autres). La créatinine et la créatine ont été également exprimées en azote créatininique et en azote créatinique. Enfin, nous avons calculé le rapport de la créatine à la créatinine totale et le rapport de la créatine à la créatinine.

Chez les individus normaux soumis à un régime lacto-végétarien, il n'y a pas de créatine dans l'urine, ce rapport est donc inexistant; le fait seul qu'il existe est anormal. Nous allons voir qu'il peut varier dans de fortes proportions suivant les cas considérés.

Cirrhoses du foie.

RÉGIME.	CRÉATININE totale.		CRÉATININE préformée.		CRÉATINE.		RAPPORTS		ALBUMINE.	SUCRE.	ACIDOSE.
	24 heures.	par litre.	24 heures.	par litre.	24 heures.	par litre.	Créatine Créatinine totale.	Créatine Créatinine préformée			
M ^m . D..., 66 ans. — <i>Cirrhose alcoolique au début</i> : début remonte à 3 semaines. Troubles digestifs peu intenses. Météorisme. Peu d'ascite. Foie semble hypertrophié. Etat général assez satisfaisant. Apyrétique.	0,59	0,49	0,59	0,49	0	0	0	0	0	0	
M. X... — <i>Cirrhose alcoolique au début</i> : début récent. Ascite et météorisme jamais ponctionné. Troubles digestifs légers. Etat général assez bon. Sans fièvre. Foie(?).	0,50	0,77	0,50	0,77	0	0	0	0	0	0	
M. M..., 42 ans. — <i>Cirrhose alcoolique au début</i> : début il y a 6 semaines. Ascite ponctionnée une fois. Foie semble un peu hypertrophié. Etat général satisfaisant. Sans fièvre.	1,40	0,39	1,35	0,38	0,05	0,01	0,02	3	0	0	
M ^{me} Hen... — <i>Cirrhose alcoolique</i> ? (éthyle douteux): début il y a 3 mois. Pas de troubles digestifs. Météorisme. Peu d'ascite, jamais ponctionnée. Foie hypertrophié. Etat général assez bon.	0,45		0,43	0,15	0,02		0,008	4	0	0	

M. P..., 48 ans. — <i>Cirrhose alcoolique</i> : début remonte à 5 ou 6 mois. Peu de troubles digestifs. Ascite ponctionnée 2 fois. Foie paraît petit. Etat général assez bon. Pas de fièvre.	Lacto-végétarien. S'alimente assez bien.	1	0, 43	0, 96	0, 31	0, 24	0, 04	0, 12	0, 016	4	4	0	0	0
M. J..., 50 ans. — <i>Cirrhose éthylique avec spécificité</i> : début il y a 4 mois. Pas de troubles digestifs. Ascite (1 paracentèse). Foie sensible un peu hypertrophié. Etat général médiocre. Sans fièvre.	Lacto-végétarien. S'alimente peu.	0, 74	1, 35	0, 71	1, 30	0, 25	0, 03	0, 05	0, 012	4	4	0	0	0
M ^{me} H..., 50 ans. — <i>Cirrhose alcoolique</i> : début remonte à quelques mois. Peu de troubles digestifs actuellement. Ascite. Foie ne peut être délimité. Etat général médiocre. Pas de fièvre.	Lacto-végétarien. S'alimente peu.	0, 44	0, 81	0, 41	0, 77	0, 14	0, 03	0, 04	0, 012	6	7	0	0	0
M ^{me} R..., — <i>Cirrhose éthylique</i> : début remonte à quelques mois. Troubles digestifs peu intenses. Ascite non ponctionnée (foie petit constaté ultérieurement après paracentèse). Etat général assez satisfaisant. Pas de fièvre.	Lacto-végétarien. S'alimente assez bien.	0, 89	0, 67	0, 82	0, 62	0, 29	0, 07	0, 05	0, 03	7	8	0	0	0
M ^{me} D. M..., 50 ans. — <i>Cirrhose alcoolique probable</i> : début il y a 2 mois. Ascite. Une paracentèse. Foie légèrement hypertrophié. Peu de troubles digestifs. Etat général assez satisfaisant. Pas de fièvre.	Lacto-végétarien. S'alimente assez bien.	0, 66	0, 82	0, 59	0, 73	0, 21	0, 07	0, 09	0, 03	10	12	0	0	0

Cirrhoses du foie (suite).

RÉGIME.	CRÉATININE totale.		CRÉATININE préformée.		CRÉATINE.		RAPPORTS		ALBUMINE.	SUCRE.	ACIDOSE.
	24 heures.	par litre.	24 heures.	par litre.	24 heures.	par litre.	Créatine totale.	Créatine préformée.			
M ^{me} L..., 53 ans. — <i>Cirrhose alcoolique</i> : début remonte à 9 mois. Peu de troubles digestifs. Ascite +. Foie un peu hypertrophié. Paracentèse. Etat général médiocre. Pas de fièvre.	0,45	0,56	0,42	0,52	0,03	0,04	6	7	+	0	
M. D..., 52 ans. — <i>Cirrhose alcoolique</i> : début il y a 2 ans. Ascite +, se reproduisant rapidement (16 paracentèses). Peu de troubles digestifs. Foie petit. Etat général médiocre. Pas de fièvre.	0,82	1,28	0,72	1,12	0,26	0,10	12	14			
M ^{me} P. K..., 46 ans. — <i>Cirrhose alcoolique</i> (?): début remonte à 5 mois. Peu de troubles digestifs. Ascite (une paracentèse antérieure). Foie hypertrophié. Etat général médiocre. Température 38 à 38° 5.	0,52	0,74	0,43	0,61	0,154	0,09	17	20			

Il ressort des constatations faites que *dans les cirrhoses* du type alcoolique, atrophiques ou hypertrophiques, il y a :

Une élimination anormale de créatine qui n'atteint pas de gros chiffres, mais semble augmenter avec l'évolution de la maladie et la cachexie.

Une diminution dans l'élimination de créatinine, diminution qui est surtout prononcée dans la période ultime de la maladie.

Le rapport $\frac{\text{créatine}}{\text{créatinine totale}}$ oscille entre 4 et 17;

Le rapport $\frac{\text{créatine}}{\text{créatinine}}$ oscille entre 4 et 14.

Au début de la maladie, on peut voir une élimination faible de créatinine avec absence de créatinurie. Si on met alors le sujet au régime carné, on voit apparaître, comme chez les normaux, une élimination de créatine qui s'accompagne d'une augmentation de la créatinine.

Ictères catarrhaux.

RÉGIME.	CRÉATININE totale.		CRÉATININE préformée.		CRÉATINE.		RAPPORTS		ALBUMINE.	SUCRE.	ACIDOSE.
	24 heures.	par litre.	24 heures.	par litre.	24 heures.	par litre.	Créatine totale.	Créatine préformée.			
M ^{me} B... 48 ans. — <i>Ictère catarrhal bénin</i> : sans fièvre depuis plusieurs jours. Foie indolore; ne déborde pas. Aucun symptôme particulier. Pigments biliaires dans les urines.	4,06	0,56	1,04	0,55	0,37	0,02	0,04	0,008	1,8	1,9	0
M ^{me} L... — <i>Ictère catarrhal bénin</i> : même symptomatologie.	1,03	0,86	1,01	0,84	0,36	0,02	0,02	0,008	1,9	2	0
M. P... — <i>Ictère catarrhal prolongé</i> (dure depuis 15 jours), a décliné ultérieurement. Sans fièvre. Pigments biliaires.	0,84	1	0,81	0,96	0,29	0,03	0,04	0,012	3	3	0
M ^{me} F... — <i>Ictère catarrhal bénin à son déclin</i> : très léger. Il persiste un peu d'ictère; il n'y a plus que des traces de pigments dans les urines.	0,96		0,96		0,24	0	0	0	0	0	0

Élimination dans les ictères catarrhaux. — Nous avons examiné les urines dans 4 cas d'ictère catarrhal d'allure bénigne, apyrétique, au huitième ou au dixième jour de l'évolution.

Au cours de l'ictère catarrhal, il existe de façon constante, semble-t-il (le nombre d'observations est insuffisant pour conclure nettement), *une petite élimination de créatine.*

L'élimination de créatinine paraît augmentée ; en effet, pour des malades maintenus au lait depuis un certain temps, il nous a semblé que les chiffres obtenus sont plus forts que chez des sujets normaux soumis à un même régime.

Les rapports $\frac{\text{créatine}}{\text{créatinine}}$ et $\frac{\text{créatine}}{\text{créatinine totale}}$ sont faibles, vu la faible élimination de créatine. Mais leur seule existence est déjà anormale.

Élimination dans les cancers. — L'opinion classique admet que dans les cas de néoplasies il y a, le plus souvent, une élimination anormale de créatine, atteignant généralement de gros chiffres.

A part les cas de Van Hoogenhuyze et Verploegh (créaturie dans les cas d'envahissement du foie pouvant atteindre 4 grammes dans un cas de carcinome du foie), nous pensons qu'une telle opinion s'est établie sur des expérimentations antérieures à l'emploi de la méthode de Folin et trop sujettes aux erreurs pour leur accorder une valeur.

Nos observations portent sur 14 cas de cancers, les malades étant au régime lacté ou lacto-végétarien ; 6 de ces cas ne présentaient pas de métastase hépatique (5 seulement ont été vérifiés par l'autopsie ou par l'intervention). Les 8 autres sujets étaient atteints de cancer secondaire du foie (2 sont cependant douteux quant à la localisation hépatique ; le foie se trouvait un peu hypertrophié, mais il n'y avait pas d'autre signe et la constatation anatomique a fait défaut).

Cancers avec métastase du foie.

	RÉGIME.	CRÉATININE totale.		CRÉATININE préformée.		CRÉATINE.			RAPPORTS		ALBUMINE.	SUCRE.	ACIDOSE.
		24 heures.	par litre.	24 heures.	par litre.	N. 24 h.	par litre.	N. 24 h.	Créatine totale	Créatine préformée			
M. Lac... — <i>Cancer du foie probable</i> : début il y a quelques mois. Fièvre. Etat général assez bon. Pas cachectique. Pen amaigri. Pas de constatations anatomiques.	Lacto-végétarien. S'alimente peu.	1, 81	1, 65	1, 62	1, 52	0, 58	0, 13	0, 06	9	10	0	0	0
M ^{me} L..., 58 ans. — <i>Cancer de l'utérus</i> : début il y a 3 ans. Cachexie. Edèmes. Pas de fièvre. Le foie semble un peu augmenté de volume, mais il n'y a pas de signe net d'envahissement, et la constatation anatomique a manqué.	Normal. Très peu de viande. S'alimente très peu.	0, 65	0, 45	0, 55	0, 38	0, 20	0, 07	0, 042	15	18	+	0	0
M. Sch..., 61 ans. — <i>Cancer de l'oesophage</i> : début il y a 2 ans. Amaigrissement de 30 kilos. Etat général assez méticuleux, sans grande cachexie. Pas de fièvre. Opéré ultérieurement. Au cours de l'intervention, le lobe gauche du foie, seul examiné, a semblé être envahi.	Lacté.	0, 64	1, 28	0, 55	1, 10	0, 20	0, 09	0, 18	14	16	0	0	0

	1, 44	1, 44	1, 44	1, 20	1, 20	1, 20	0, 24	0, 24	0, 10	- 16	20	0	0	+	(léger).
M. V... — <i>Cancer du foie, secondaire à un cancer du rectum</i> : pas d'ictère. Etat général médiocre. Pas de fièvre. Vérification anatomique des lésions.														+	Petites quantités d'acide diacétique et d'acétone.
M ^{me} Vin... — <i>Lithiase vésiculaire, avec début de transformation néoplasique</i> : constatée quelques jours plus tard par l'intervention. Mauvais état général sans cachexie trop prononcée. Pas de fièvre (au-dessous de 38°).	0, 51	0, 57	0, 42	0, 47	0, 15	0, 09	0, 10	0, 037		17	21	+	(léger)	0	0
M ^{me} B... — <i>Cancer du pancréas</i> : ictère prononcé. Cachexie. Pas de fièvre. Constatactions anatomiques: cancer de la tête du pancréas. Foie hypertrophié et dégénéré sans nodules cancéreux (?). Cas douteux, urines perdues; le rapport $\frac{\text{créatinine}}{\text{créatine}}$ est donc seul à considérer dans ce cas.	0, 08	0, 55	0, 06	0, 43	0, 02	0, 02	0, 12	0, 008		25	33	0	0	+	(léger).
M ^{me} G... <i>Cancer du sein</i> : récidive. Opérée 4 ans auparavant. — Etat général médiocre, pas très cachectique. Vomissements intermittents. Pas de fièvre. Foie très gros et très dur (20 centimètres sur ligne mamelonnaire); le péritoine semble également envahi.	0, 64	2, 00	0, 31	1, 28	0, 14	0, 23	0, 72	0, 09	29		48	0	0	++	++ acide diacétique et acétone en quantité importante.
M ^{me} C... — <i>Cancer de l'utérus</i> : Inopérable. Mauvais état général. Température ne dépassait guère 38°. Le foie est gros et sensible. La constatation anatomique manque.	0, 74	1, 50	0, 43	0, 87	0, 15	0, 31	0, 63	0, 13	40		71	0	0	+	(faible).

Cancers avec métastase du foie (*suite*)

RÉGIME.	CRÉATININE totale.	CRÉATININE préformée.	CRÉATINE.	RAPPORTS	ALBUMINE.	SUCRE.	ACIDOSE.
	24 heures. par litre.	24 heures. par litre.	24 heures. par litre.	Créatine totale.	Créatine préformée.		
M ^{me} J..., 63 ans. — <i>Cancer du sein</i> : opéré il y a 3 ans. Récidive avec, actuellement, très mauvais état général. Phlébite du bras droit. Température n'atteint pas 38°. Métastases nombreuses, en par- ticulier nombreux noyaux can- céreux dans le foie constatés à l'autopsie.	0,97	0,31	0,66	66	200	0	++ Acide diacé- tique peu. Acétone Lieben fort.

Cancers sans métastase du foie.

RÉGIME.	CRÉATININE totale.	CRÉATININE préformée.	CRÉATINE.	RAPPORTS	ALBUMINE.	SUCRE.	ACIDOSE.
	24 heures. par litre.	24 heures. par litre.	24 heures. par litre.	Créatine totale.	Créatine préformée.		
M. Dup..., 50 ans. — <i>Cancer de l'oesophage</i> : dysphagie depuis 3 mois. Régurgitations inter- mittentes. Bon état général. Peu amaigri. Pas de fièvre.	0,91	0,91	0	0	0	0	Legal. I.-B. lé- ger Pas de Gerhardt.

M ^{me} Ch..., 33 ans : 43 kilogr. — <i>Cancer gastrique</i> : opérée à tarien. S'ali- 2 reprises : ablation du pylore, mente extré- puis gastro-entérostomie, une mement peu. année auparavant. Vomisse- ments très fréquents. Cachexie très prononcée. Aucun signe d'en- vahissement du foie. Pas de fièvre.	Lacto-végé- tarien. S'ali- mente extré- mement peu.	0, 82	0, 82	0, 82	0, 82	0, 29	0	0	0	0	0	0
M. Br..., 54 ans. — <i>Cancer de l'oso- phage</i> : malade depuis quelques mois. Vomissements intermit- tents. Etat général médiocre. Pas de fièvre. Opéré ultérieu- rement. Le foie, examiné au cours de l'intervention, a paru être sain.	Lacté.	0, 75	2, 47	0, 73	2, 45	0, 26	0, 02	0, 025	0, 008	2, 6	2, 7	0 + (léger).
M. Hug..., 63 ans. — <i>Sténose du pylore : cancer (?)</i> probable, bien que l'examen macroscop- ique de la pièce après l'opération ait fait penser à une tubercu- lose (?); l'examen histologique n'a pas été fait. Le foie exa- miné a paru normal au cours de l'intervention. Etat général médiocre. Pas de fièvre.	Lacto-végé- tarien. S'ali- mente peu.	0, 73	0, 52	0, 71	0, 51	0, 25	0, 02	0, 01	0, 008	2, 7	2, 8	0 + petites quan- tités d'a- cide diacé- tique.
M ^{me} T..., 78 ans : 44 kilogr. — <i>Cancer du pancréas</i> : ictere pro- noncé. Période ultime. Cachexie extrême. Température 38°. Vé- rification anatomique. Foie indenne.	Lacto-végé- tarien. S'ali- mente très peu.	0, 20	0, 81	0, 19	0, 77	0, 068	0, 01	0, 04	0, 004	5	5, 3	0 + en quan- tité moyenne.
M ^{me} Sch..., 64 ans. — <i>Cancer de l'utérus</i> : début apparent il y a 6 mois. Inopérable à son entrée à l'hôpital. Assez bon état général. Amaigrissement cepen- dant assez marqué. Le foie semble normal. Pas de fièvre.	Normal : peu de viande. S'a- limente peu.	0, 69	1, 07	0, 63	1, 78	0, 26	0, 06	0, 19	0, 025	8	9	0 + (léger) petites quan- tités d'a- cide diacé- tique.

1° *Dans les cas de cancer sans métastase du foie* : contrairement à l'opinion ancienne, on ne trouve pas de créatine dans l'urine ou seulement de très faibles quantités.

L'élimination de créatinine semble normale, les chiffres plutôt faibles sont en rapport avec l'alimentation non carnée.

Les rapports $\frac{\text{créatine}}{\text{créatinine}}$ et $\frac{\text{créatine}}{\text{créatinine totale}}$ sont très faibles ou inexistants, vu l'absence de créatine.

2° *Dans les cas de cancers avec métastase du foie*, il y a une forte élimination de créatine; par contre, l'élimination de créatinine est très diminuée.

Les rapports $\frac{\text{créatine}}{\text{créatinine}}$ et $\frac{\text{créatine}}{\text{créatinine totale}}$ sont très forts, oscillant entre 14 et 70 p. 100.

Il semble donc (et nos observations ne font que confirmer celles de Van Hoogenhuyze et Verploegh) que *l'envahissement du foie par le processus néoplasique soit ici la cause de la créaturie*.

On pourrait objecter que, dans les cas de métastase hépatique, la cachexie cancéreuse est généralement accentuée et que cette cachexie, à elle seule, est capable de produire de telles modifications dans le métabolisme des corps créatiniques.

Mais dans nos observations de cancers sans métastase hépatique, nous avons eu plusieurs sujets présentant une cachexie prononcée. En particulier, une de nos malades, Mme Ch..., atteinte de cancer gastrique (opérée à deux reprises : quelques années auparavant, excision pylorique, puis, plus récemment, gastro-entérostomie) et dont le foie semblait indemne (la constatation anatomique a manqué, la malade ayant quitté l'hôpital) présentait des vomissements fréquents et un état général très précaire : maigreur, anorexie, etc. Les urines ne contenaient pas de créatine.

Chez presque tous nos cancéreux, nous avons recherché l'acidose; dans tous les cas d'acidosurie nous avons trouvé de la créaturie (réactions d'acidose souvent peu intenses, mais nettes), tandis que dans plusieurs cas de créaturie il n'y avait pas d'acidose. Ces résultats ne font que confirmer les expériences de Underhill et Baumann (voir p. 17).

Élimination des corps créatiniques chez une malade atteinte de vomissements cycliques acétonuriques (Obs. personnelle).

La malade, âgée de 30 ans, entre à l'hôpital pour vomissements à type incoercible et céphalée. Accouchement normal, il y a 3 mois; nourrit son enfant 12 jours, puis l'envoie en nourrice. Un mois après ses couches, est prise brusquement de maux de tête, accompagnés de vomissements verdâtres très amers, se produisant avec *efforts* et se répétant de façon incoercible pendant toute la durée de cette crise (12 jours) qui cesse assez subitement.

La malade peut se remettre au travail (cuisinière), quoique fatiguée, mais elle n'a plus de troubles, pendant un mois et demi.

Brusquement, la veille de son entrée à l'hôpital, les vomissements ont repris.

Antécédents: entérite il y a 6 ans, 2 grossesses normales, bien réglée, pas d'éthylisme, n'a jamais souffert de l'estomac ni eu de crises semblables antérieurement.

Actuellement (à son entrée à l'hôpital), 26 février, la crise de vomissements s'est annoncée par une sensation de vertige, points noirs devant les yeux, puis apparaissent: 1° la céphalée ou plutôt une sensation spéciale de vide dans la tête. Elle se sent tomber, n'a pas de violentes douleurs, à part une gêne sus-orbitaire bilatérale; 2° les vomissements qui sont extrêmement pénibles et s'accompagnent d'un violent état nauséux.

La température à l'entrée est de 39°,8 (normale les jours précédents), elle est à 38°,5 le lendemain, puis descend à 37°,6 et reste alors au-dessous de 38° (37°,7-37°,5). Pouls régulier à 100. Il y a un peu de sensibilité de l'épigastre et une constipation assez opiniâtre.

Rien aux autres appareils. Système nerveux normal.

La malade transpire abondamment pendant chaque crise et sa sueur a une odeur très forte, difficile à définir, remarquée d'ailleurs par elle. Les urines ont une odeur analogue, forte, qui ne rappelle pas l'odeur d'acétone. Elles sont de couleur orangée (rétention à l'entrée), ne contiennent pas d'albumine ni de sucre, mais de l'acide diacétique (réaction de Gerhardt ++) et de l'acétone (réaction de Lieben ++ et de Legal-Imbert-Bonnamour ++) en abondance. Les dosages de créatinine et de créatine n'ont été effectués qu'au cours des crises ultérieures.

La première crise observée, et qui vient d'être décrite, dure 3 jours, puis les vomissements cessent, la malade se sent seulement faible, elle recommence à s'alimenter, l'acidurie a disparu.

Deuxième crise de vomissements précédée des mêmes prodromes et accompagnée des mêmes sensations, dure 2 jours, du 10 au 12 mars. Acidurie marquée.

Du 12 au 25, accalmie, la malade s'alimente normalement.

Troisième crise de vomissements le 26 mars; dure encore 2 jours avec acidurie très marquée.

Du 29 mars au 2 avril, accalmie, s'alimente, régime lacto-végétarien

Quatrième crise de vomissements du 2 au 4 avril.

3 avril: acidurie marquée.

5 avril: examen des urines (la malade ne vomit plus depuis 36 heures) elle a recommencé à s'alimenter (œufs, purée) toute la journée de la veille.

Dosage d'acétone: 0^{gr},21 par 24 heures (0,18 pour 1 litre), réaction de Legal-I.-B. très *intense*, acide diacétique en quantité abondante; créatinine: 0^{gr},61 par 24 heures (0,53 pour 1 litre); créatine: 0^{gr},42 par 24 heures (0,37 pour 1 litre); $\frac{\text{créatine}}{\text{créatinine}} = 68$.

A partir du 4 avril, la malade cesse de vomir, recommence à s'alimenter normalement, régime mixte (peu de viande) repris le 8 avril.

14 avril: examen des urines: acétone en proportions sensiblement normales; acide diacétique: 0; réaction de Legal-I.-B. très faible; créatinine: 0^{gr},67 par 24 heures (0,67 pour 1 litre); créatine: 0^{gr},18 par 24 heures (0,23 pour 1 litre); $\frac{\text{créatine}}{\text{créatinine}} = 27$.

En résumé, il s'agit ici de crises de vomissements qui paraissent du type cyclique acidotique.

Le premier dosage de corps créatiniques effectué, alors que la malade à peine réalimentée se trouvait en état d'inanition relative, a montré un fort chiffre de créatine, coexistant avec une assez forte proportion d'acétone et d'acide diacétique. Cette observation s'ajoute aux constatations déjà signalées: *l'acidurie semble s'accompagner d'une façon constante de créatinurie.*

VI

Corps créatiniques et muscle.

Teneur du muscle en créatine. — Le tissu musculaire est celui qui contient le plus de créatine. Chez tout animal adulte, le muscle aurait une teneur fixe en créatine (Mellanby), cette teneur (de 0,3 p. 100 chez le cobaye, de 0,04 à 0,05 p. 100 chez l'homme) variant fort peu d'un animal à un autre¹.

1. Récemment FOLIN et DENIS ont montré que le muscle vivant contiendrait très peu de créatine, celle-ci augmentant *post-mortem*.

L'ingestion de créatine ou de créatinine en nature, non plus que l'administration d'aliments riches en créatine, ne détermine une augmentation dans la proportion de créatine du muscle chez l'animal développé (Mellanby, Myers et Fine). Il n'en est plus de même s'il s'agit d'un animal en voie de croissance. Chez le poulet âgé de quelques jours, Mellanby a constaté une augmentation rapide de la créatine du muscle à la suite d'ingestion de créatine ou de créatinine.

Cet accroissement rapide de la quantité de créatine dans le muscle du poulet correspond à la période d'accroissement également rapide du foie et nullement à un stade de développement du muscle. Mellanby tire de ces faits des conclusions quant au rapport du foie et de la formation des corps créatiniques (voir métabolisme).

L'inanition, elle, semble agir sur la quantité de créatine du muscle :

La créatinurie des inanitiés aurait vraisemblablement son point de départ dans certaines modifications du métabolisme musculaire : soit qu'il y ait usure de la partie du muscle riche en créatine, soit qu'il y ait un accroissement dans la formation de ce corps (Mendel et Rose).

Y a-t-il de la créatinine dans le muscle ? La question reste en suspens ; elle est des plus délicates à résoudre à cause de la facilité de transformation de la créatine en créatinine au cours des recherches de ce genre. Les modifications chimiques qui se produisent du fait de la mort des tissus, ou tout au moins des conditions anormales dans lesquelles ils se trouvent quand on étudie leur constitution ; peuvent provoquer cette transformation, en dehors même de toute action microbienne.

Les uns prétendent qu'il n'y a jamais de créatinine dans le muscle, soit au repos, soit en activité (Mellanby, Paton, Scaffidi, Grondley, Woods).

Il y aurait, au contraire, de la créatinine dans le tissu musculaire d'après Folin, Folin et Denis, Shaffer.

Travail musculaire et fatigue. — En 1847, Liebig publie une observation célèbre : le muscle d'un renard tué à la chasse contiendrait 10 fois plus de créatine que le muscle d'un animal de même poids au repos.

D'autres observateurs (Sarokow, Monari, Moitessier) rapportent plus tard des faits semblables et trouvent, de plus, une transformation partielle de la créatine en créatinine.

Mais ces constatations ont été faites avant l'emploi de la méthode de Folin, alors que la technique des dosages était fort défectueuse et sujette à de nombreuses causes d'erreur.

Nous laisserons donc de côté ces résultats signalés spécialement pour rappeler qu'il ne faut pas leur accorder de valeur.

Depuis l'usage de la méthode de Folin, les constatations faites au sujet de l'influence du travail musculaire sur les corps créatiniques ont été assez divergentes :

1° Le travail musculaire agirait sur le métabolisme des corps créatiniques; les expériences suivantes semblent justifier cette hypothèse :

a. Le cœur qui continue à battre, étant soumis à la circulation artificielle, libère de la créatine et de la créatinine dans le liquide de circulation. Lorsque le liquide traverse le cœur au repos, il n'y a pas mise en liberté de créatine (Weber).

b. L'excitation de muscles de grenouille isolés détermine un accroissement de 7 à 13 p. 100 dans la teneur de ces muscles en créatine (Graham, Brown et Cathcart).

c. L'élimination diurne de créatinine est plus importante que l'élimination nocturne. Van Hoogenhuyze et Verploegh, qui ont établi ce fait, en déduisent que l'élimination plus considérable du jour serait en rapport avec le travail musculaire (!).

d. La créatine est accrue dans le muscle par suite de l'augmentation du tonus. Pendant le tonus, les protéines se décomposeraient pour fournir de l'énergie et le produit de ce métabolisme serait la créatine (Van Hoogenhuyze et Pekelharing).

e. La créatine est éliminée en quantité importante au cours de l'éclampsie (Van Hoogenhuyze et Ten Doeschete).

Il nous semble que dans ce cas interviennent tant de facteurs (inanition, excitation du système nerveux) que l'on peut difficilement conclure à l'action évidente du tonus musculaire.

f. L'empoisonnement par la cinchonine, qui détermine une augmentation du tonus musculaire, est accompagné d'une augmentation dans l'élimination de créatinine (Harvel et Duke).

Mais l'action du poison sur le foie nous paraît intervenir ici tout autant que la production d'un fort tonus.

g. Nous avons pu réaliser une série de dosages de créatinine chez de grands blessés en 1914. Et nous avons constaté chez un certain nombre d'entre eux une très forte élimination de créatinine. Une deuxième série de dosages effectués après une période de repos de 13 jours nous a donné des chiffres d'élimination beaucoup plus faibles.

Il est à remarquer que tous ceux qui présentent une forte élimination de créatinine (dépassant largement les chiffres d'élimination normale) avaient été blessés très peu de jours auparavant (1 à 4 jours) et avaient eu à subir de grandes fatigues récentes.

Au contraire, les sujets blessés plus anciennement et qui se trouvaient par conséquent au repos depuis quelque temps ont des chiffres d'élimination sensiblement normaux.

Plusieurs facteurs peuvent être invoqués comme intervenant dans la production de cette forte élimination ; mais deux d'entre eux, la fièvre et l'alimentation, ne paraissent guère jouer de rôle :

1° La *fièvre*, peu intense et guère prolongée, manque dans plusieurs cas de forte élimination ; elle existe d'autre part dans la plupart des cas où l'élimination est sensiblement normale ;

2° L'*alimentation* ; on voit que des chiffres d'élimination normale coexistent avec une alimentation abondante ; tandis que des chiffres forts se rencontrent chez des blessés s'alimentant très peu ;

3° La *blessure* paraît intervenir plus nettement que ces deux derniers facteurs, mais l'élimination diminue au bout d'une à deux semaines et le délabrement musculaire subsiste dans la plupart des cas. Il est fort possible cependant que la mortification violente du début produise une augmentation dans l'élimination de créatinine ;

4° La *fatigue* semble avoir une influence nette sur l'augmentation d'élimination ; il est certain que par le seul repos musculaire l'élimination diminue fortement.

I. — Dosages de créatinine chez des blessés de guerre.

BLESSURE.	COMBATTANT depuis :	FIÈVRE.	ALIMENTATION.	CRÉATININE.		CRÉATININE. par litre.	N. 24 h.	ALBUMINE.	SUCRE.	ACIDOSE.
				24 heures.	par litre.					
<i>Fort.</i> — La veille : fracture compliquée de la jambe.		0	Peu.	2,32	1,55	1,30	1	0	0	0
<i>Vacheron.</i> — La veille : fracture du crâne. Plaie en séton. Crises d'épilepsie jacksonienne.		+ (38 environ)	Peu.	2,50	2	0,82	1,02	0	0	0
<i>Bard.</i> — Il y a 3 jours : fracture du crâne. Plaie en séton.	5 semaines.	+	Peu.	2,33	1,55	0,97	1,62	0	0	0
<i>Herbet.</i> — Il y a 3 jours : plaie du dos.	Un mois et demi.	0	S'alimente bien.	2,32	1,55	1,55	1,05	0	0	0
<i>Niv...</i> — Il y a 5 jours : fracture compliquée du pied. Plaie de la main.	2 mois.	actuellement temp. normale ; a eu 39 a l'arrivée.	S'alimente peu.	2,26	1	1,78	0,98	0	0	0
<i>Cuis...</i> — Il y a 6 jours : fracture compliquée du bras.	6 semaines.	38,5	S'alimente peu.	2,40	1,26	1,55	1,40	0	0	0
<i>Mass...</i> — Il y a 4 jours : nombreuses plaies par éclats d'obus (membre inférieur et bras).	3 mois. Beaucoup de fatigue.	38	S'alimente assez bien.	2,20	1,47	1,71	0,66	0	0	+ Acétone et acide diacétique en quantité assez grande.

II. — Dosages de créatinine chez des blessés de guerre.

BLESSURE.	COMBATTANT depuis :	FIÈVRE.	ALIMENTATION.	CRÉATININE.				ALBUMINE.	SUCRE.	ACIDOSE.
				24 heures.	par litre.	N. 24 h.	24 heures.			
<i>Am...</i> — Il y a 4 jours : plaie du pénis. Peu de délabrement.	3 mois.	38,5	S'alimente bien.	1,80	1,2		1,76	1,1	0	0
<i>Rie...</i> — Il y a 10 jours : plaie de poitrine.	Plusieurs semaines.	38		1,90	1,72		1,62	1,08	0	+
<i>Fav...</i> — Il y a 20 jours : plaie de poitrine.	5 semaines.	0		1,80	1,33		0,80	1	0	Acide diacé- tique en quan- tité moyenne.
<i>Dosgil.</i> — Il y a 3 semaines : fracture compliquée du fémur.	1 mois.	38	S'alimente bien.	1,80	1,33		1	0,40	0	0
<i>Bernad.</i> — Il y a 17 jours : plaie de la cuisse très peu profonde. Plaie lombaire légère.	3 semaines. (Peu de fatigue.)	38	S'alimente bien.	1,63	1,09		0,93	0,62	0	0
<i>It...</i> — Il y a 10 jours : plaies de jambe, cuisse et fesse, assez peu importantes.	2 mois. (Peu de fatigue.)	38	S'alimente bien. Mais peu de viande.	1,45	1,05		0,95	1,05	0	0
<i>Manl...</i> — Il y a 6 jours : plaie cervicale. Monoplogie brachiale.	Peu de fatigue.	0	S'alimente assez bien.	1,32	1,20		1,49	1,06	0	0

En résumé, il semble que la fatigue, peut-être aussi l'état de shock et la blessure récente soient à l'origine des fortes éliminations de créatinine constatées chez ces grands blessés.

L'acidose, recherchée chez tous, a manqué, sauf dans deux cas.

2° La « non influence » du travail sur les corps créatiniques du muscle est soutenue par Mellanby, Shaffer ; Van Furth et Schwartz qui n'ont obtenu aucune modification par téτανisation des muscles du chien. Scaffidi constate de très légères oscillations dans la teneur en créatine du muscle, mais ceci aussi bien dans le muscle au repos que dans le muscle en activité.

La question reste donc à l'étude, avec cependant plus de probabilités en faveur de l'action du travail musculaire sur le métabolisme créatinique.

VII

Rôle des divers organes (foie, rein, muscle) dans le métabolisme des corps créatiniques.

Que notre alimentation contienne ou ne contienne pas de créatine, on trouve de la créatine dans le muscle et dans divers organes, et il y a de façon constante élimination de créatinine par les urines.

D'où viennent ces corps créatiniques ? Comment se transforment-ils l'un dans l'autre, c'est là une question fort complexe et non encore résolue, malgré les expériences que nous allons résumer et grouper.

Rôle du foie (partie expérimentale). — La recherche du rôle du foie dans le métabolisme des corps créatiniques comporte, au point de vue expérimental, quatre méthodes :

1° Le foie est lésé par un poison et on compare l'élimination modifiée par la lésion à l'élimination normale ;

2° La fonction hépatique est supprimée du métabolisme par l'établissement d'une fistule d'Eck (abouchement de la veine porte à la veine cave : suppression de la circulation porte hépatique), mais en réalité la circulation générale subsis-

tant au niveau du foie n'empêche pas son action sur le métabolisme des corps créatiniques ;

3^o On établit une *circulation artificielle* dans le foie chez l'animal vivisectionné et on étudie les résultats de cette circulation ;

4^o Le rôle du tissu hépatique est recherché à l'aide de l'*autolyse*.

1^o L'*empoisonnement par l'hydrazine* (Underhill et Kleiner), par le *phosphore* (Mendel et Rose) détermine chez les animaux une apparition de créatine dans l'urine et une diminution graduelle dans l'élimination de créatinine (Lusk). (Lefmann n'a pas obtenu d'élimination de créatine chez des lapins soumis à des injections d'huile phosphorée.) Mendel et Rose rapprochent ces faits d'élimination de créatine par intoxication phosphorée, des résultats de Frank et Isaac : il y a disparition du sucre du sang dans les empoisonnements par le phosphore. L'élimination de créatine coïnciderait donc encore une fois ici (voir inanition et régime hydrocarboné) avec la non utilisation des hydrates de carbone.

L'élimination de créatine est également signalée comme apparaissant sous l'influence de la chloroformisation (Howlands et Richards, Lindsay) ;

2^o L'élimination des corps créatiniques ne diffère pas de l'élimination normale chez des chiens porteurs d'une *fistule d'Eck* (Salaskin et Zaleski). London et Boljarski, après établissement de la fistule, maintiennent l'animal à jeun ; il y a alors une élimination de créatine, mais comparable à celle qui existe chez l'animal à jeun sans fistule d'Eck. L'ingestion de créatine détermine (ici encore) une augmentation dans l'élimination de créatinine et de créatine seule. L'ingestion de créatinine ne modifie nullement l'élimination (opinion contraire de Foster et Fisher).

Ces expériences n'ont rien de concluant, puisque nous savons que la fistule d'Eck ne supprime pas l'action du foie dans le métabolisme.

3^o Les résultats des expériences de *circulation artificielle* effectuées sur le foie ont été les suivants (Göttlieb) :

Il y aurait simultanément formation de créatine et décomposition de cette même créatine, la formation prédominant au début de l'expérience (surtout chez les animaux bien nourris), alors que les matériaux permettant cette synthèse sont encore en quantité suffisante dans le sang.

4^o L'autolyse de segments de foie amènerait une formation de créatine se transformant partiellement en créatinine. Sous l'influence de deux ferments (la créatase et la créatinase), chacun des corps créatiniques est progressivement détruit (Gottlieb et Stangassinger).

Les extraits de foie (Myers et Fine) déterminent par autolyse la transformation de créatine en créatinine et inversement.

Ces expériences, reprises par Mellanby dans des conditions d'asepsie rigoureuse, l'ont amené à conclure à l'absence de toute action d'autolysé.

Rôle du rein et d'autres organes. — La circulation artificielle dans le rein d'un chien à jeun amène une diminution de la créatine ajoutée au sang. Peut-être y a-t-il transformation de créatine en créatinine? (Gottlieb).

La créatine diminuant de concentration dans le liquide de circulation artificielle sans qu'il y ait d'augmentation proportionnelle de créatinine dans l'urine, il y aurait une destruction de créatine dans le rein (Scaffidi).

Les résultats d'autolyse obtenus par Gottlieb et Stangassinger avec des extraits de foie ont été réalisés dans les mêmes conditions à l'aide de fragments de rein, muscle, rate, surrénales et corps thyroïde.

VIII

Origine des corps créatiniques, formation dans l'organisme.

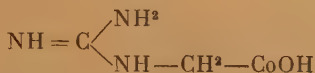
Quel que soit le lieu de formation de la créatine et de la créatinine dans l'organisme, ces substances résultent d'opérations de synthèse dont on ignore l'origine et le déroulement.

En effet, une alimentation dépourvue de corps créatiniques n'empêche pas l'élimination constante de créatinine. A partir

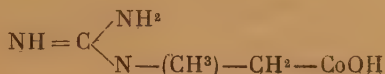
de quel corps se forme cette créatinine, et quelle est l'origine de la créatine du muscle, du sang et des divers organes?

Les rapports de parenté chimique que présentent la créatine et la créatinine avec la *glycocyamine*, la *guanidine* et l'*arginine* ont amené à rechercher si ces substances, introduites dans l'organisme, jouent un rôle dans l'édification des corps créatiniques.

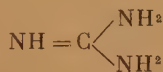
Rappelons que la *glycocyamine*



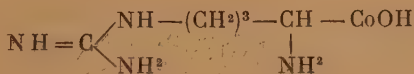
en se méthylant donne la créatine :



que d'autre part la *guanidine* :



et surtout l'*arginine* :



ont des formules de constitution qui se rapprochent de celles de la créatine et de la créatinine.

L'ingestion de protéines riches en *arginine* n'augmente pas l'élimination de créatinine (Van Hoogenhuyze et Verploegh, Jaffé).

L'absorption de *glycocyamine* fait apparaître chez le lapin la créatine dans l'urine ; il y aurait méthylation de la *glycocyamine* se transformant ainsi en créatine (Jaffé). L'ingestion de *glycocyamine* augmenterait de plus la créatine du muscle, résultat obtenu également dans l'autolyse du muscle avec adjonction de *glycocyamine* (Palladin et Wallenburger).

Mellanby a repris les expériences de Jaffé, et il n'a obtenu

aucune augmentation de la créatine du muscle chez de jeunes animaux absorbant de la glycocyamine.

A la suite d'expériences, sur des muscles volontaires en activité mis en présence de glycocyamine et d'arginine (par circulation artificielle), il n'y a eu aucune augmentation de la teneur en créatine des muscles (Baumann et Marker).

Ces recherches contradictoires et encore en trop petit nombre laissent la question entièrement à résoudre.

IX

Métabolisme des corps créatiniques.

La *créatinine d'origine endogène* est éliminée en *quantité constante* chez un sujet normal ; elle est donc un *index certain du métabolisme* général ou d'un métabolisme partiel des tissus.

Folin a montré l'importance de cette élimination d'origine endogène, mais on ne sait encore à quel métabolisme rattacher cet index.

Les recherches dans ce but ont porté d'abord tout naturellement *sur le muscle*, puisque le muscle semble être le tissu le plus riche en créatine.

On a considéré, dans une hypothèse assez simple, l'élimination de créatinine comme étant en rapport avec le travail musculaire : chaque fois qu'il y a usure du muscle, il se produirait une élimination de créatinine proportionnelle à cette usure (travail, fatigue, fièvre, maladies augmentant le tonus musculaire).

Examinée plus à fond, la question a paru beaucoup plus complexe et les expériences qui démolissent cette première hypothèse sont nombreuses. Pour Shaffer et pour Spriggs, la créatinine éliminée serait un index non pas du travail que les muscles fournissent au moment présent, mais de la somme de travail qu'ils sont capables de produire : *la créatinine indiquerait donc l'énergie potentielle du muscle*. Plus le muscle est développé et le siège d'une nutrition active, plus les processus formateurs de créatinine auraient d'intensité.

La diminution d'élimination chez un grand nombre de malades serait en rapport avec la diminution de cette capacité de travail du muscle.

Dans les cas de maladie avec élimination augmentée (infections et intoxications) il y aurait une modification du métabolisme par action toxique (stimulation du processus formateur).

La diminution dans l'élimination coexiste dans certains cas (maladie de Basedow) avec l'augmentation du métabolisme endogène général (mesuré par l'élimination d'azote total) et avec une diminution de poids (Shaffer).

Cette constatation renforce l'hypothèse d'un rapport avec un métabolisme partiel.

Spriggs ayant constaté des chiffres d'élimination créatinique très faibles dans plusieurs cas de dystrophies musculaires, en conclut que l'élimination de créatinine est liée au métabolisme nutritif du muscle et non à son fonctionnement.

Récemment, Folin et Denis ont avancé qu'il n'y aurait pas de créatine (sous forme de créatine) dans le tissu musculaire vivant. La créatine serait un produit *post mortem* et elle constituerait dans le tissu en activité une partie non isolable du protoplasme vivant. Quand les cellules musculaires meurent, de la créatine est mise en liberté, sous forme de créatinine chez les sujets normaux, partiellement sous forme de créatine dans un certain nombre de cas pathologiques.

Mais le muscle n'est pas le seul tissu contenant de la créatine, le foie en contient une assez forte proportion (10 p. 100) et aussi; semble-t-il, le rein, les glandes à sécrétion interne.

Le foie paraît jouer un rôle important dans le métabolisme créatinique (opinion contraire de Folin et Denis), comme le montrent l'étude de l'élimination dans les affections hépatiques et les résultats de recherches expérimentales. Pour Mellanby, le foie fabriquerait de la créatinine; une partie de cette créatinine servirait à former la créatine du muscle et le restant serait éliminé par les urines.

Comment et aux dépens de quelles substances se forment les corps créatiniques dans l'organisme?

D'où vient la créatine éliminée dans les conditions anormales d'inanition, de fièvre, d'affections diverses? D'un métabolisme partiel du tissu musculaire, d'un trouble de la fonction hépatique? Peut-être les deux hypothèses se justifient-elles suivant les cas.

Plus spécialement, au cours de l'inanition, semblent intervenir, dans la production de créatinurie, la non utilisation des hydrates de carbone et l'intoxication acide.

Il est très possible d'admettre que *le muscle et le foie jouent de pair un rôle important dans le métabolisme des corps créatiniques*. Les expériences paraissent démonstratives dans les deux cas.

Et même le lien évident entre les deux métabolismes hydrocarboné et créatinique ne fait qu'appuyer cette manière de voir; le tissu musculaire intervenant, comme le tissu hépatique, pour une large part, dans les transformations des hydrates de carbone.

Ces questions restent encore sans réponses précises, mais elles orientent et limitent déjà assez nettement les recherches à venir.

Conclusions.

1° Au cours du dosage de la créatinine par la méthode de Folin :

a. *Le temps de contact des solutions avant dilution doit être de 10 minutes.*

b. Après dilution à 500 centimètres cubes, le liquide doit être examiné au colorimètre dans le quart d'heure qui suit la dilution, vu l'affaiblissement progressif de la coloration.

c. La présence de glucose dans les urines détermine une augmentation progressive dans l'intensité de coloration, avant dilution à 500 centimètres cubes. Cette progression d'intensité se manifeste de façon continue pendant 6 à 8 heures, puis la coloration diminue.

Pratiquement la même coloration est obtenue, que l'on opère sur des urines normales ou sur les mêmes urines chargées de glucose, à condition que le contact des solutions soit prolongé pendant 15 minutes et pas au delà. En cas de dosages de créatinine dans des urines diabétiques, on laissera donc les solutions en contact pendant un quart d'heure.

d. La présence de corps acétoniques en quantité appréciable dans l'urine (1 à 2 p. 1000) détermine un léger affaiblissement de la coloration, pratiquement négligeable si le temps de contact des solutions n'est pas dépassé (10 minutes).

2° La méthode de dosage de la créatinine totale (en vue du dosage de la créatine) par *hydrolyse à l'autoclave* (un quart d'heure à 117°) est à employer de préférence à la méthode d'hydrolyse au bain-marie, vu sa rapidité.

3° Dans le dosage de la créatinine par la méthode colorimétrique courante de Folin, *l'erreur oscille entre un demi et 1 p. 100*. Dans le dosage de la créatine par la méthode à l'autoclave, *l'erreur reste inférieure à 2 p. 100*.

4° Chez les sujets normaux maintenus au régime lacto-végétarien *il n'y a pas de créatine dans l'urine*. L'alimentation

carnée fait apparaître l'élimination de créatine et augmente la quantité de créatinine.

5° *L'état d'inanition s'accompagne d'une élimination de créatine*; cette créatinurie semble avoir un rapport avec la non utilisation des hydrates de carbone et plus nettement avec un processus d'intoxication acide. La créatinurie peut exister sans acidose, mais il semble que *l'acidose s'accompagne régulièrement de créatinurie*.

6° *Dans les cirrhoses* du type alcoolique, atrophiques ou hypertrophiques, il y a une *élimination de créatine* qui n'atteint pas de gros chiffres et qui semble augmenter à mesure que la maladie évolue, en même temps que l'élimination de créatinine diminue.

Le rapport $\frac{\text{créatine}}{\text{créatinine}}$, inexistant chez les normaux, oscille entre 4 et 17 suivant le stade d'évolution.

7° *Dans les ictères* du type catarrhal bénin, il y a une *petite élimination de créatine* et il semble que l'élimination de créatinine soit *légèrement* augmentée.

8° *Dans les cancers sans métastase hépatique*, il ne semble y avoir qu'une *très faible élimination de créatine*, quand bien même la cachexie du malade est marquée.

Au contraire, au cours de *cancers avec métastase hépatique* il y a une *élimination de créatine* qui est toujours importante et atteint souvent de gros chiffres : le rapport, $\frac{\text{créatinine}}{\text{créatine}}$ oscille entre 14 et 17, alors qu'il est inexistant ou très faible dans les cas de cancer sans envahissement du foie.

9° La *fatigue musculaire* semble provoquer une *augmentation dans l'élimination de créatinine*. Une série de dosages effectués chez des *blessés de guerre* a donné de très forts chiffres d'élimination créatinique chez ceux qui venaient de subir de grandes fatigues. Après une période de repos, les chiffres d'élimination ont notablement diminué.

BIBLIOGRAPHIE

- AMBERG et MORRIL. — *Journ. of Biol. Chem.*, 1907, vol. III, p. 311.
- BAUMANN et MARKER. — *Journ. of Biol. Chem.*, 1915, vol. XXII, p. 49.
- BENEDICT. — *Am. Journ. of Physiology*, 1907, vol. XXVIII, p. 406.
- BENEDICT. — *Journ. of Biol. Chem.*, 1914, vol. XVIII, p. 191.
- BENEDICT et DIEFENDORF. — *Am. Journ. of Physiol.*, 1907, vol. XXIII, p. 362.
- BENEDICT et MYERS. — *Am. Journ. of Physiol.*, 1907, vol. XVIII, p. 377.
- BENEDICT et OSTERBERG. — *Journ. of Biol. Chem.*, 1914, vol. XVIII, p. 195.
- BINET, DEFFINS, RATHERY. — *Société de biologie*, avril 1914, p. 544.
- BINET, DEFFINS, RATHERY. — *Société de biologie*, 1914, t. II, p. 479.
- CATHCART. — *Am. Journ. of Physiol.*, 1905, vol. XXXV, p. 500. — *Am. Journ. of Physiol.*, 1909, vol. XXXIX, p. 311.
- CATHCART. — *Biochem. Zeitschrift*, 1907, vol. VI, p. 109.
- CATHCART et TAYER. — *Am. Journ. of Physiol.*, 1910, vol. XXXXI, p. 276.
- CLOSSAN. — *Am. Journ. of Physiol.*, 1906, vol. XVI, p. 252.
- DORNER. — *Zeitschr. für Phys. Chem*, 1905, vol. LII, p. 225.
- DREILHOLZ. — *Inaug. Dissert. Greifswald*, 1908.
- FOLIN. — *Zeitschr. f. Phys. Chem.*, 1904, vol. XLI, p. 223.
- FOLIN. — *Journ. of Biol. Chem.*, 1914, vol. XVII, p. 469 et 475.
- FOLIN. — *Am. Journ. of Physiol.*, 1905, vol. XIII, p. 45 et 84.
- FOLIN. — *Am. Journ. of Insanity*, 1904, vol. XL, p. 699 ; vol. XII, p. 299.
- FOLIN. — *Am. Society of Biol. Chem.*, décembre 1915.
- FOLIN. — *Hammarsten Festschrift*, 1908, p. 1.
- FOLIN et DENIS. — *Journ. of Biol. Chem.*, 1914, vol. XVII, p. 463.
- FOLIN et DOISY. — *Journ. of Biol. Chem.*, 1916-1917.
- FORSHBACH. — *Archiv f. exp. Path. u. Pharm.*, 1908, vol. LVIII, p. 113.
- FOSTER et FISHER. — *Journ. of Biol. Chem.*, 1911, vol. IX, p. 359.
- FRANK et ISAAC. — *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1911, vol. LXIV, p. 279.
- FUNARO. — *Biochem. Zeitschrift*, 1908, vol. X, p. 467.
- GOTTLIER. — *Zeitschr. f. Phys. Chem.*, 1908, vol. LV, p. 322.
- GOTTLIEB et STANGASSINGER. — *Zeitschr. für Phys. Chem.*, 1907, vol. LII, p. 1.
- GRAFE et WOLF. — *Archiv f. klin. Medec.*, 1912.
- GRAHAM, BROWN et CATHCART. — *Am. Journ. of Physiol.*, 1908.
- GRAHAM et POULTON. — *Proc. Roy. Soc.*, séries B, 1914, vol. LXXXVII, p. 205 ; vol. XXVII, p. 14.
- GREENWALD. — *Journ. of Biol. Chem.*, 1913, vol. XIV, p. 87.
- HAWEL et DUKES. — *Am. Journ. of Physiol.*, 1908, vol. XXIII, p. 174.
- HOWE et HAUKE. — *Journ. Amer. Chim. Society*, 1911, vol. XXXIII, p. 215.
- HOWLANDS et RICHARDS. — *Journ. of Exp. medec.*, 1909, vol. II, 344.
- JAFFÉ. — *Zeitschr. für Phys. Chem.*, 1907, vol. XVIII, p. 403.
- KLERCKER. — *Biochemie Zeitschrift*, 1907, vol. III, p. 45.
- KÖCH. — *Am. Journ. of Physiol.*, 1905-1906, vol. XV.
- KRAUSE. — *Quart. Journ. of Exp. Physiol.*, 1910, vol. III, p. 389.
- KRAUSE et CRAMET. — *Journ. of Physiol.*, 1910, vol. XXXX, p. 61.
- LEATHES. — *Am. Journ. of Physiol.*, 1906-1907, vol. XXXV, p. 295.
- LEGSMANN. — *Zeitschr. für Physiol. Chem.*, 1908, vol. LVII, p. 476.
- LEVENE et KRISTELLER. — *Am. Journ. of Physiol.*, 1909, vol. XXIV, p. 45.
- LIEBIG. — *Annales de chimie et de pharmacie*, 1847, vol. LII, p. 257.
- LINDSAY. — *Biochem. Journ.*, 1911, vol. V, p. 407.
- LONDON et BOLJARSKI. — *Zeitschr. f. Phys. Chem.*, 1909, vol. LXII, p. 465.
- MAC COLLUM et STEENLOCK. — *J. of Biol. Chem.*, 1912-1913, vol. XIII, p. 209.
- MAC CRUDDEN et SCORCENT. — *J. of Biol. Chem.*, 1916, vol. XXVI, p. 527.
- MAILLARD et CLAUSMANN. — *Journ. de Physiologie* 1910.
- MAX BURGER et MACHWITZ. — *Arch. f. Exp. Path. u. Pharm.*, 1913.

- MELLANBY. — *Journ. of Physiol.*, 1908, vol. XXXVI, p. 447.
MENDEL et ROSE. — *Journ. of Biol. Chem.*, 1911-1912, vol. X, p. 255.
MYERS. — *Am. Journ. of Med. science*, 1910.
MYERS et FINE. — *J. of Biol. Chem.*, 1915, vol. XXI, p. 583.
PALLADIN et WALLENBURGER. — *Société de biologie*, 1915, vol. LXVIII, p. 111.
PATON. — *Journ. of Physiol.*, 1909-1910.
PEKELHARING et VAN HOOGENHUYZE. — *Zeitschr. f. Phys. Chem.*, 1910, vol. LXIV, p. 262.
PEKELHARING et VAN HOOGENHUYZE. — *Zeitschr. f. Phys. Chem.*, 1910, vol. LXIX, p. 395.
RICHARDS et WALLACE. — *J. of Biol. Chem.*, 1908, vol. IV, p. 179.
ROSE et DIMMIT. — *J. of Biol. Chem.*, 1916, vol. XXVI, p. 353.
ROSE et DIMMIT. — *J. of Biol. Chem.*, 1911-1912, vol. X, p. 265.
ROSE. — *J. of Biol. Chem.*, 1916, p. 331.
ROTHMANN. — *Zeitschr. f. Phys. Chem.*, 1908, vol. LVIII, p. 131.
ROUX (J.-Ch.) et TAILLANDIER. — *Société de biologie*, 1913.
SALASKIN et ZALESKI. — *Zeitschr. f. Phys. Chem.*, 1900, vol. XXIX, p. 545.
SCAFFIDI. — *Archiv. ital. Biol.*, 1913, vol. LIX, p. 161.
SCAFFIDI. — *Archiv. ital. Biol.*, 1914, vol. LXI, p. 153.
SEDGWICK. — *Journ. Am. Med. Associat.*, 1910, vol. LV, p. 1178.
SHAFFER. — *Am. Journ. of Physiol.*, 1908, vol. XXIII, p. 1.
SHAFFER. — *Proceed. of the Am. Soc. of Biol. Chem.*, 1907, vol. I, p. 22.
SKUTETZSKI. — *Deutsch. Arch. f. klin. Med.*, 1911, vol. CIII, p. 423.
SPRIGGS. — *Biol. Chem. Journ.*, 1907, vol. XI, p. 206.
SPRIGGS. — *Quart. Journ. Med.*, 1907, vol. I, p. 63.
STANGASSINGER. — *Zeitschr. f. Phys. Chem.*, 1908, vol. LV, p. 295.
TAYLOR. — *Biol. Chem. Journ. Liverpool*, 1911.
TAYLOR. — *British med. Journ.*, 1910, p. 290 et 1343.
TAYLOR. — *British med. Journ.*, 1911, p. 362.
TOWLES et VOETGLIN. — *J. of Biol. Chem.*, 1912, vol. X.
UNDERHILL. — *J. of Biol. Chem.*, 1916, vol. XXVII, p. 127 et 141.
UNDERHILL et BAUMANN. — *J. of Biol. Chem.*, 1916, vol. XXVII, p. 147 et 151.
UNDERHILL et KLEINER. — *J. of Biol. Chem.*, 1908, vol. IV, p. 165.
UNDERHILL et RAND. — *Arch. of Intern. medecine*, 1910, vol. V, p. 61.
VAN HOOGENHUYZE et TEN DOESCHTE. — *Ann. Gyn. et Obstétr.*, janv. févr. 1911.
VAN HOOGENHUYZE et VERPLOEGH. — *Zeits. f. Phys. Chem.*, 1905, vol. XXXXVI, p. 415.
VAN HOOGENHUYZE et VERPLOEGH. — *Zeits. f. Phys. Chem.*, 1908, vol. LVII, p. 161.
VITRY. — *Association franç. pour l'av. des sciences, Congrès du Havre*, 1914, p. 176.
WEBER. — *Arch. f. Exp. Path. u. Pharm.*, 1907, vol. XLVIII, p. 93.
WOLF. — *Journ. of Biol. Chem.*, 1912, vol. X, p. 473.
WOLF et LAMBERT. — *Arch. of Intern. medecine*, 1910, vol. V, p. 406.
WOLF et OSTERBERG. — *Biochem. Zeitschr.*, 1911, vol. XXXV, p. 329.
WOLF et SHAFFER. — *Journ. of Biol. Chem.*, 1908, vol. IV, p. 439.
-

CORBEIL. — IMPRIMERIE CRÉTÉ.
